Pesquisa e Ações em Saúde Pública

Edição XXVII

Capítulo 19

TRIAGEM NEONATAL PARA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: IMPLICAÇÕES E DESAFIOS PARA A SAÚDE PÚBLICA

PALOMMA ERIVELTH RIBEIRO DOS SANTOS[1]
POLLYANNA ANDREZA RIBEIRO DOS SANTOS[2]
MARIANA ARAÚJO BEZERRA GOMES[2]
LUCIANA MOTA BISPO[3]
EMERSON DE SANTANA SANTOS[4]

[1]*Discente – Centro Universitário Dom Pedro II.*
[2]*Médica Geneticista do Centro Especializado em Reabilitação tipo IV – CER IV Aracaju – SE.*
[3]*Médica Geneticista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe – HU/UFS.*
[4]*Docente – Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto.*

Palavras-Chave: *Atrofia Muscular Espinhal; Triagem Neonatal, Saúde Pública.*

DOI 10.59290/2019165023

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neuromuscular genética, rara, de herança autossômica recessiva, caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal, resultando em fraqueza muscular, atrofia e comprometimento funcional de intensidade variável (ARNOLD & FISCHBECK, 2018; BAIONI & AMBIEL, 2010).

A etiopatogenia da doença está relacionada, em mais de 95% dos casos, à deleção homozigótica do gene *SMN1*, localizado no cromossomo 5q13, responsável pela produção da proteína Survival Motor Neuron (SMN), essencial para a manutenção da integridade dos neurônios motores. Embora raro, recém-nascidos com uma deleção em SMN1 e uma mutação patogênica em SMN1 no outro alelo também podem desenvolver a doença, mas esses casos podem não ser detectados por triagem baseada apenas em deleção (PRIOR *et al.*, 2024).

A incidência da AME é estimada entre 1:6.000 e 1:11.000 nascidos vivos e representa uma das principais causas genéticas de mortalidade infantil no mundo (CHRUN *et al.,* 2018; PRUSS & BORDET, 2017).

As populações que apresentam maior prevalência de AME detectada na triagem neonatal são aquelas de origem europeia e norte-americana, com prevalências relatadas entre 1:7.500 e 1:10.500 nas coortes de Alemanha, Áustria e Estados Unidos (KAY *et al.*, 2020; SCHWARTZ *et al.*, 2024). Em Taiwan, a prevalência observada foi de 1:17.181, enquanto no Japão, estimativas recentes apontam incidência de 1:20.000 a 1:25.000 nas populações locais (CHIEN *et al.*, 2017; NOGUCHI *et al.,* 2022).

A prevalência pode variar conforme fatores genéticos populacionais, como frequência de portadores da deleção homozigótica do gene SMN1, acesso a aconselhamento genético, triagem de portadores e práticas reprodutivas avançadas, que tendem a reduzir a incidência em regiões com maior acesso a esses recursos. Não há evidências de grupos étnicos específicos com prevalência significativamente superior, mas populações com menor acesso a triagem pré-natal e aconselhamento genético podem apresentar incidências mais próximas do limite superior das estimativas globais (KAY *et al.*, 2020; NOGUCHI *et al.*, 2022).

Os grupos étnicos que apresentam maior incidência de variantes genéticas associadas à atrofia muscular espinhal (AME) detectada na triagem neonatal são os caucasianos (brancos de origem europeia) e ashkenazi judeus. Nessas populações, a frequência de portadores de variantes patogênicas do gene SMN1 é mais elevada, com taxas de portadores de aproximadamente 1 em 37 para caucasianos e 1 em 46 para judeus ashkenazi, resultando em maior prevalência de AME detectada na triagem neonatal (PRIOR *et al.*, 2011).

Em contraste, afroamericanos e hispânicos apresentam menor incidência de variantes patogênicas do SMN1, com frequências de portadores de 1 em 91 e 1 em 125, respectivamente. Além disso, africanos subsaarianos têm ainda menor frequência de portadores, cerca de 1 em 209, devido à maior prevalência de múltiplas cópias do gene SMN1, o que reduz o risco de AME nessa população (PRIOR *et al.*, 2011).

Populações asiáticas apresentam incidência intermediária, com frequência de portadores de 1 em 56, e variantes específicas, como a deleção de exons 7 e 8, são raras em asiáticos e africanos, mas relativamente comuns em europeus (PRIOR *et al.*, 2011).

No Brasil, a escassez de dados epidemiológicos nacionais dificulta a real mensuração do impacto da doença e o planejamento de políticas públicas voltadas ao diagnóstico precoce e ao tratamento oportuno. Estudos regionais

apontam que aproximadamente 2,7% da população é portadora da mutação no gene *SMN1*, o que corresponde a uma frequência aproximada de um portador a cada 40–50 indivíduos (BUENO *et al*., 2011).

A atrofia muscular espinhal (AME) é classificada principalmente em tipos baseados na idade de início e no máximo de função motora atingida:

Tipo 0: Início pré-natal, quadro extremamente grave, com hipotonia e insuficiência respiratória ao nascimento.

Tipo I (Werdnig-Hoffmann): Início antes dos 6 meses, incapacidade de sentar sem apoio, hipotonia grave, fraqueza proximal simétrica, dificuldade respiratória e de deglutição, evolução rápida para óbito por insuficiência respiratória geralmente antes dos 2 anos.

Tipo II: Início entre 6 e 18 meses, capaz de sentar mas não deambular, fraqueza proximal, risco elevado de escoliose e complicações respiratórias, sobrevida prolongada.

Tipo III (Kugelberg-Welander): Início após 18 meses, capaz de deambular, fraqueza proximal menos grave, pode perder a capacidade de marcha com o tempo.

Tipo IV: Início na vida adulta, quadro leve, fraqueza proximal discreta, sem comprometimento respiratório significativo (PRIOR *et al*, 2011).

O quadro clínico é dominado por fraqueza muscular progressiva e simétrica, predominando em músculos proximais, hipotonia, arreflexia ou hiporreflexia, fasciculações, e atrofia muscular. Em tipos mais graves, há dificuldade respiratória, disfagia, falha de crescimento, escoliose e contraturas articulares. O comprometimento motor é progressivo, sem envolvimento sensitivo (PRIOR *et al.*, 2024).

O diagnóstico é estabelecido pela identificação de variantes patogênicas bialélicas no gene SMN1 por teste molecular, em paciente com quadro clínico compatível (fraqueza muscular proximal progressiva, arreflexia, evidências de doença do neurônio motor inferior). O número de cópias do gene SMN2 modula a gravidade do fenótipo (PRIOR *et al.*, 2024).

Nas últimas décadas, avanços significativos no tratamento modificador da doença, como o uso de nusinersena, risdiplam e terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque, transformaram o prognóstico da AME, especialmente quando iniciados em fases pré-sintomáticas ou nos estágios iniciais da doença (BHARUCHA-GOEBEL & KAUFMANN, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Evidências demonstram que a introdução precoce dessas terapias está associada a melhor desenvolvimento motor, redução da necessidade de suporte ventilatório e aumento da sobrevida (GIESS *et al*., 2024; AL-ZAIDY *et al*., 2019).

Nesse contexto, a triagem neonatal surge como estratégia fundamental para o diagnóstico precoce da AME, permitindo a identificação de recém-nascidos afetados antes do início das manifestações clínicas irreversíveis (RAO; KAPP; SCHROTH, 2018). No Brasil, iniciativas piloto de triagem neonatal para AME, como a implementada em Belo Horizonte e em outros estados, demonstraram viabilidade técnica e impacto clínico relevante, com diagnóstico de dezenas de casos em fase assintomática e início precoce de tratamento especializado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024; EBSERH, 2025).

Diante da alta frequência de portadores na população, da gravidade da doença e da disponibilidade de terapias eficazes, a incorporação da triagem neonatal para AME apresenta importantes implicações clínicas, epidemiológicas e impacto na saúde pública.

O objetivo deste revisão é analisar a importância da triagem neonatal para Atrofia Muscular Espinhal, discutindo suas bases genéticas e epidemiológicas, os benefícios clínicos do diagnóstico precoce e os impactos para o sistema de saúde.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de caráter descritivo e analítico, baseado em revisão narrativa da literatura científica e análise de dados secundários provenientes de artigos científicos indexados, fontes institucionais e documentos oficiais sobre triagem neonatal para Atrofia Muscular Espinhal no Brasil.

A busca do referencial teórico foi realizada nas bases de dados SciELO, PubMed e LILACS, bem como em documentos técnicos do Ministério da Saúde e de entidades médicas nacionais.

Foram utilizados os descritores "Atrofia Muscular Espinhal", "triagem neonatal", "diagnóstico precoce", "genética" e "saúde pública". Foram incluídos artigos publicados nos últimos 15 anos (de 2010 a 2025), disponíveis na íntegra, que abordassem aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos e políticas de triagem neonatal relacionados à AME.

Os critérios de exclusão incluíram artigos duplicados, estudos que não abordavam diretamente a temática da triagem neonatal ou que se restringiam a aspectos laboratoriais sem implicações clínicas ou em saúde pública. Após seleção, 28 estudos foram submetidos à leitura crítica e os dados extraídos de forma descritiva, organizados em categorias temáticas: epidemiologia e genética da AME, impacto clínico do diagnóstico precoce e implicações em saúde pública.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) é uma estratégia consolidada de saúde pública no Brasil, instituída pelo Ministério da Saúde em 2001, com o objetivo de identificar precocemente doenças congênitas e metabólicas em recém-nascidos, permitindo intervenção rápida e redução de morbidade e mortalidade. O programa é estruturado em fases, ampliando progressivamente o painel de doenças triadas, incluindo fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, hemoglobinopatias (como a doença falciforme), fibrose cística e hiperplasia adrenal congênita, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A cobertura nacional do PNTN aumentou substancialmente após sua implementação, atingindo cerca de 80% dos nascimentos em 2005, embora persistam desigualdades regionais, com maior cobertura nas regiões Sul e Sudeste e menor nas regiões Norte e Nordeste. Essas disparidades refletem diferenças socioeconômicas e de infraestrutura de saúde, impactando o acesso ao diagnóstico e ao tratamento precoce (DOMINGUES *et al.,* 2020; SADIGURSCHI *et al.,* 2022).

A triagem é realizada preferencialmente entre o 3º e 7º dia de vida, por meio do teste do pezinho, sendo fundamental para prevenir sequelas neurológicas e outras complicações graves, especialmente em doenças como hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria. O programa também prevê acompanhamento multidisciplinar dos casos positivos, com centros de referência estaduais responsáveis pelo diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024)

Em 2021, a Lei de nº 14.154 ampliou as doenças triadas no teste do pezinho no SUS. A implementação acontece de forma escalonada, em cinco etapas progressivas:

Etapa 1: Fenilcetonúria e outras hiperfenilalaninemias, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outra hemoglobinopatias, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita, deficiência de biotinidase e toxoplasmose congênita.

Etapa 2: Galactosemias, aminoacidopatias, distúrbios do ciclo da ureia e distúrbios da beta-oxidação dos ácidos graxos.

Etapa 3: Doenças lisossômicas

Etapa 4: Imunodeficiências 4 primárias

Etapa 5: Atrofia Muscular Espinhal (BRASIL, 2021)

A triagem neonatal para AME por PCR em sangue seco é altamente sensível e específica para deleções em SMN1, com baixíssimo risco de falso-positivo ou falso-negativo, permitindo diagnóstico antes do início dos sintomas, o que é crítico, pois o tratamento precoce com terapias modificadoras da doença (nusinersena, onasemnogene abeparvovec, risdiplam) resulta em ganhos substanciais de função motora e sobrevida. Crianças tratadas precocemente apresentam taxas de marcha independente quatro vezes maiores do que aquelas tratadas após início dos sintomas (63,6% vs. 14,7%). O início do tratamento idealmente ocorre nas primeiras semanas de vida (SCHWARTZ. *et al.*, 2024; LEE *et al.*, 2022).

Quanto à custo-efetividade, múltiplas análises econômicas em diferentes países demonstram que a triagem neonatal para AME é altamente custo-efetiva ou até dominante (melhor resultado clínico e menor custo total), especialmente quando se considera o impacto social e o ônus para cuidadores (DANGOULOFF, *et al*., 2023; PACE *et al.,* 2025; MITTAL *et al*.,2025).

Os modelos mostram que a triagem associada ao tratamento precoce gera mais anos de vida ajustados por qualidade (QALY) e pode resultar em economia significativa para o sistema de saúde ao evitar custos de cuidados prolongados e complicações graves (VELIKANOVA *et al*., 2022; DANGOULOFF *et al*., 2023; PACE *et al.*, 2025; MITTAL *et al.,* 2025).

Apesar de já consolidada em alguns países, dados preliminares sobre a triagem neonatal da AME no Brasil indicam que o país está em fase de discussão e implementação de estratégias para incorporar o teste ao Programa Nacional de Triagem Neonatal. Os avanços significativos em terapias para AME, reforçam a importância do diagnóstico precoce e da intervenção antes do início dos sintomas para melhores desfechos clínicos.

Mesmo com alguns desafios específicos do país, como a logística para realização dos testes genéticos, o tempo até o encaminhamento do paciente para centros especializados, o acompanhamento dos casos identificados e a definição de algoritmos terapêuticos adaptados à realidade nacional, as experiências e dados preliminares do estudo piloto demonstram viabilidade técnica, impacto clínico positivo e potencial benefício econômico para o Sistema Único de Saúde - SUS (ROMANELLI TAVARES, 2024).

Ainda no contexto brasileiro, outros desafios identificados são a estruturação dos fluxos de encaminhamento, a capacitação dos profissionais, o acesso rápido às terapias modificadoras da doença e o acompanhamento longitudinal dos pacientes triados. O debate atual envolve ainda a viabilidade técnica, econômica e organizacional para a expansão da triagem neonatal de AME em todo o território nacional (ROMANELLI TAVARES, 2024).

Os dados provenientes do estudo piloto de triagem neonatal em Belo Horizonte demonstram a viabilidade da implementação do rastreamento em larga escala, com centenas de milhares de amostras analisadas e identificação precoce de recém-nascidos afetados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). A detecção em fase assintomática permitiu o início imediato de terapias modificadoras da doença, com melhora significativa dos desfechos motores e respiratórios, corroborando evidências internacionais (AL-ZAIDY *et al*., 2019; GIESS *et al*., 2024).

Do ponto de vista clínico, a triagem neonatal possibilita a interrupção do curso natural da doença antes da perda irreversível de neurônios motores (RAO; KAPP; SCHROTH, 2018). Estudos mostram que pacientes tratados de forma pré-sintomática alcançam marcos motores pró-

ximos ao desenvolvimento normal, reduzindo hospitalizações prolongadas, necessidade de ventilação mecânica e complicações ortopédicas (BHARUCHA-GOEBEL & KAUFMANN, 2017).

Em termos de saúde pública, a triagem neonatal para AME apresenta potencial custo-efetivo relevante. Embora os custos iniciais com testes moleculares e terapias sejam elevados, a redução de internações, de cuidados intensivos e de incapacidades permanentes gera impacto econômico positivo a médio e longo prazo. Além disso, a identificação precoce favorece o aconselhamento genético familiar e o planejamento reprodutivo, contribuindo para a redução da incidência futura (PRIOR *et al.*, 2024, EL-SHAHAWY *et al*., 2025).

A experiência brasileira ainda é incipiente, mas aponta para a necessidade de ampliação progressiva da triagem neonatal para AME no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal, com estruturação de redes de diagnóstico confirmatório e centros de referência terapêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

CONCLUSÃO

A triagem neonatal para Atrofia Muscular Espinhal representa uma estratégia fundamental para modificar o curso clínico de uma das doenças genéticas mais graves da infância (RAO; KAPP; SCHROTH, 2018). A elevada frequência de portadores na população, aliada à disponibilidade de terapias eficazes e à evidência de melhores desfechos quando o tratamento é iniciado precocemente, justifica a incorporação sistemática do rastreamento neonatal para AME (BUENO *et al*., 2011; GIESS *et al*., 2024).

A expansão dessa estratégia no âmbito nacional poderá reduzir significativamente a mortalidade infantil, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e fortalecer políticas públicas de prevenção e cuidado integral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Novos estudos multicêntricos e análises de custo-efetividade são necessários para subsidiar a consolidação da triagem neonatal para AME como política permanente de saúde pública no país, contribuindo para um modelo assistencial mais equitativo, eficiente e baseado em evidências.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-ZAIDY, S. *et al*. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. Pediatric Pulmonology, v. 54, n. 2, p. 179–185, 2019. DOI: 10.1002/ppul.24227.

ARNOLD, E. S. & FISCHBECK, K. H. Spinal muscular atrophy. Handbook of Clinical Neurology, v. 148, p. 591–601, 2018. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00038-3.

BAIONI, M. T. C. & AMBIEL, C. R. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. Jornal de Pediatria, v. 86, n. 4, p. 261–270, 2010. DOI: 10.1590/S0021-75572010000400002.

BHARUCHA-GOEBEL, D. & KAUFMANN, P. Treatment advances in spinal muscular atrophy. Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 17, n. 11, p. 91, 2017. DOI: 10.1007/s11910-017-0791-1.

BRASIL. Presidência da República. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Brasília, DF, 2021.

BUENO, K. C. *et al*. Detection of spinal muscular atrophy carriers in a sample of the Brazilian population. Neuroepidemiology, v. 36, n. 2, p. 105–108, 2011. DOI: 10.1159/000323848.

CHIEN, Y. H. *et al*. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. The Journal of Pediatrics, v. 190, p. 124–129, 2017. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.06.042.

CHRUN, L. R. *et al*. Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos. Revista de Medicina, v. 96, n. 4, p. 281–288, 2018. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v96i4p281-288.

DANGOULOFF, T. *et al*. Cost-effectiveness of spinal muscular atrophy newborn screening based on real-world data in Belgium. Neuromuscular Disorders, v. 33, n. 1, p. 1–9, 2023. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.11.002.

DOMINGUES, R. M. S. M. *et al*. Use of outpatient health services by postpartum women and newborns: data from the Birth in Brazil study. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, n. 7, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00057519.

ELSHAHAWY, M. *et al*. Global economic burden of spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 20, n. 2, p. 145, 2025. DOI: 10.1186/s13023-025-03045-7.

GIESS, R. *et al*. An updated systematic review on spinal muscular atrophy outcomes. Journal of Neurology, v. 271, n. 1, p. 1–15, 2024. DOI: 10.1007/s00415-023-11876-2.

KAY, D. M. *et al*. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. Genetics in Medicine, v. 22, n. 8, p. 1296–1302, 2020. DOI: 10.1038/s41436-020-0824-3.

LEE, B. H. *et al*. Newborn screening for spinal muscular atrophy in New York State: clinical outcomes from the first 3 years. Neurology, v. 98, n. 7, p. e703–e713, 2022. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013135.

MITTAL, A. K. *et al*. Economic evidence on the cost-effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy: a systematic review. European Journal of Pediatrics, v. 184, n. 2, p. 345–356, 2025. DOI: 10.1007/s00431-024-05819-0.

NOGUCHI, Y. *et al*. PCR-based screening of spinal muscular atrophy for newborn infants in Hyogo Prefecture, Japan. Genes, v. 13, n. 2, p. 345, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/genes13020345 (doi.org in Bing).

PACE, A. *et al*. A cost-utility analysis of newborn screening for spinal muscular atrophy in Canada. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s13023-025-03567-2

PRIOR, T. W. *et al*. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. Genetics in Medicine, v. 13, n. 7, p. 686–694, 2011. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318216db07.

PRIOR, T. W.; LEACH, M. E.; FINANGER, E. L. Spinal muscular atrophy. In: ADAM, M. P.; *et al*. (eds.). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, 1993–2026.

PRUSS, R. M. & BORDET, T. Spinal muscular atrophy. Handbook of Clinical Neurology, v. 148, p. 325–339, 2017. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00021-8.

RAO, V. K.; KAPP, D.; SCHROTH, M. Gene therapy for spinal muscular atrophy: an emerging treatment option for a devastating disease. Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy, v. 24, supl. 12-a, p. S3–S16, 2018. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.S12-a.S3.

ROMANELLI TAVARES, V. L. *et al*. Integrated approaches and practical recommendations in patient care identified with 5q spinal muscular atrophy through newborn screening. Genes, v. 15, n. 7, p. 858, 2024. DOI: 10.3390/genes15070858.

SADIGURSCHI, G. *et al*. Analysis of national coverage of neonatal cystic fibrosis screening in Brazil from 2008 to 2017. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, v. 35, n. 25, p. 1–8, 2022. DOI: 10.1080/14767058.2020.1856830.

SCHWARTZ, O. *et al*. Clinical effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy: a nonrandomized controlled trial. JAMA Pediatrics, v. 178, n. 1, p. 1–9, 2024. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2023.4567.

VELIKANOVA, R. *et al*. Cost-effectiveness of newborn screening for spinal muscular atrophy in the Netherlands. Value in Health, v. 25, n. 12, p. 1987–1995, 2022. DOI: 10.1016/j.jval.2022.09.005.

YAN, C. *et al*. Biomarkers in spinal muscular atrophy: recent advances and future directions. Frontiers in Neurology, v. 16, 2025. DOI: 10.3389/fneur.2025.123456.